



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

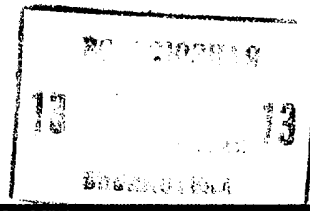
(19) **SU** (11) **1087076** **A**

3(51) C 07 D 501/36; C 07 D 501/57 //,
// A 61 K 31/545

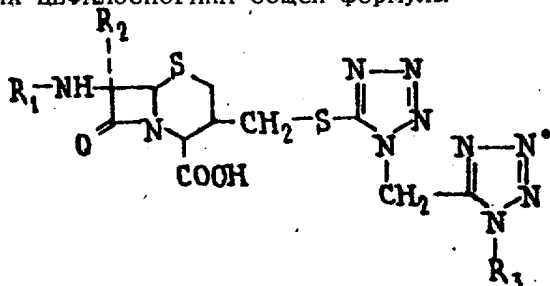
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

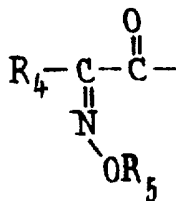
К ПАТЕНТУ



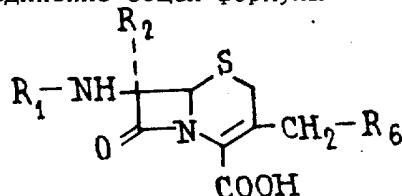
- (21) 3336819/23-04
(22) 16.09.81
(31) 187859
(32) 17.09.80
(33) США
(46) 15.04.84. Бюл. № 14
(72) Аллен Самуэль Катнер (Велико-
британия)
(71) "Эли Лилли Энд Компани (США)
(53) 547.869.1.07(088.8)
(56) 1. Патент Японии № 54-42999,
кл. C 07 D 501/36, опублик. 1979.
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОД-
НЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНА общей формулы



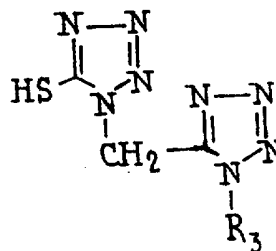
где R_1 - водород, 2-тиенилацетил,
 α -формилокси-фенилацетил
или группа формулы



в виде син-изомера,
где R_4 - 2-аминотиазол-4-ил или
фурил-2 и R_5 - C_1 - C_4 -алкил;
 R_2 - водород или метоксигруппа;
 R_3 - водород или метил,
отличающийся тем, что
соединение общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения;
 R_6 - ацетоксигруппа или галоген,
или его соль с щелочным металлом,
или его сложный эфир, такой как п-нит-
робензиловый,
подвергают взаимодействию с соедине-
нием общей формулы



где R_3 имеет указанные значения,
в среде инертного органического раст-
ворителя при комнатной температуре
или при нагревании с последующим выде-
лением целевого продукта.

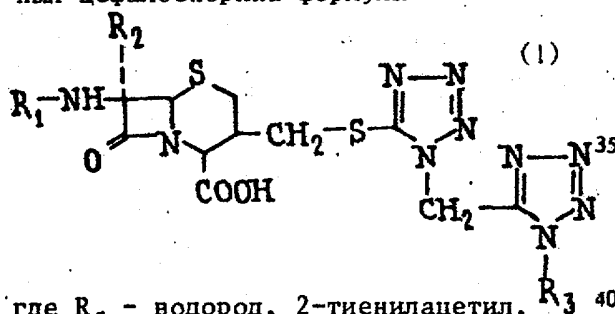
(19) **SU** (11) **1087076** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных цефалоспоринов, а именно 7-ацетиламиноцефалоспоринов, замещенных в положении 3 бис-тетразолилметил-тиометильным радикалом, которые обладают свойствами антибиотиков и могут найти применение в медицине.

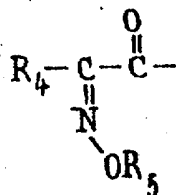
Известен способ получения антибиотиков цефалоспоринового ряда, содержащих в положении 3 моно-тетразолилметил-тиометильный радикал. Например известен способ получения 7 β -ацетиламино-7 α -метокси-3-(1-метилтетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновых кислот взаимодействием 7 β -ацетиламино-7 α -метокси-3-ацетоксиметил (или 3-карбамоилоксиметил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты или ее соли с 1-метил-5-меркаптотетразолом или с его щелочнометаллической солью в среде растворителя [1].

Цель изобретения - получение новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Цель достигается основанным на известной реакции получения эфиров тиолов способом получения производных цефалоспоринов формулы



где R_1 - водород, 2-тиенилацетил, α -формилоксибензилацетил или группа формулы



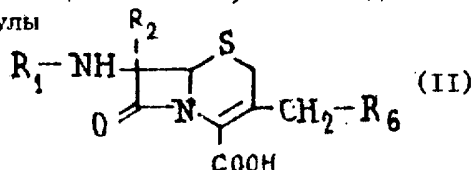
в виде син-изомера,

где R_4 - 2-аминотиазол-4-ил или фурил-2 и R_5 - C_{1-4} -алкил;

R_2 - водород или метоксигруппа;

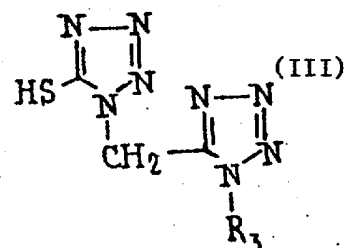
R_3 - водород или метил,

закрывающийся в том, что соединение формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения;

R_6 - ацетоксигруппа или атом галогена, или его соль с щелочным металлом или его сложный эфир, такой как п-нитробензиловый, подвергают взаимодействию с соединением формулы



где R_3 имеет указанные значения, в среде инертного органического растворителя при комнатной температуре, или при нагревании с последующим выделением целевого продукта.

Соединения, получаемые с помощью предлагаемого способа, имеют нормальную стереохимию цефалоспориновых антибиотиков с боковой цепью в 7-положении, имеющей β -конфигурацию, и если R_2 -7-метоксигруппа, R_2 имеет альфа-конфигурацию.

Реакция может быть проведена в безводных условиях, когда используют свободную кислоту формулы (II) или ее сложный эфир, или в водных условиях, когда используют свободную кислоту, когда используют сложный эфир соединения формулы (II), деэтерификацию пара-нитробензил сложного эфира проводят с помощью методов восстановительно расщепления, например путем каталитического гидрогенолиза с использованием 5%-ного палладия на угле в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил, либо с помощью электролитического восстановительного расщепления на катоде в ртутной ванне.

Бистетразолилметил-тиометилзамещенные цефалоспорины являются антибиотиками широкого спектра, ингибирующими рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, которые являются патогенными по отношению к людям и животным.

Антибактериальная активность этих соединений изучена в опытах, проведенных в пробирке, с использованием метода, использующего раствор агара. В приводимой ниже табл. 1 указана минимальная ингибирующая концентрация для испытываемых соединений.

Антибактериальная активность в пробирке бис-тетразолметил цефалоспоринов

Т а б л и ц а 1

Микроорганизм	Штамм	Испытуемое соединение ¹						
		Минимальная ингибирующая активность, мкг/мл						
		A	B	C	D	E	F	G
<i>Staphylococcus aureus</i>	XI.I	2	0,5	1	4	4	2	4
" "	Y41	2	2	8	16	8	4	8
	X400	16	32	>128	>128	>128	>128	>128
	S13E	8	4	16	32	16	8	32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	EPII	16	4	8	8	16	8	32
" "	EP12	8	4	32	32	64	32	64
<i>Streptococcus Group A</i>	C203	0,5	1	0,5	0,5	0,06	0,03	0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPK	4	2	0,25	0,25	0,03	0,015	0,03
<i>Streptococcus Group D</i>	X66	64	128	>128	128	>128	>128	>128
" "	9960	>128	64	128	64	16	16	>128
<i>Haemophilus influenzae</i>	Brun ²	-	-	4	0,015	0,125	0,125	0,06
" "	251 ³	-	-	4	0,015	0,125	0,125	0,06
" "	C.L. ²	0,25	1	-	-	-	-	-
" "	76 ³	0,25	0,5	-	-	-	-	-
<i>Shigella Sonnei</i>	9	8	4	1	0,25	0,125	0,125	2
<i>Escherichia coli</i>	N10 ⁴	8	4	2	2	0,25	0,25	0,25
" "	EC14	4	2	0,25	0,125	0,06	0,06	0,125
" "	TEM	4	8	8	16	0,125	0,125	0,125
<i>Klebsiella sp.</i>	X26	1	0,5	2	1	0,06	0,06	0,125
" "	KAE	4	>128	>128	>128	16	4	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	X68	4	0,5	0,25	0,25	0,06	0,125	0,06
" "	C32	128	32	4	2	0,25	0,125	0,25
" "	EB17	128	16	2	0,5	0,25	0,25	0,25
" cloaca	EB5	128	>128	128	2	2	1	2
" "	265A	128	>128	>128	128	64	32	64
<i>Salmonella sp.</i>	X514	1	0,5	1	2	0,125	0,25	0,125
" "	1335	2	1	2	4	0,25	0,5	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X528	128	>128	>128	8	8	32	16
" "	X239	128	>128	>128	4	16	32	16
" "	PS18	128	>128	>128	8	8	32	32
<i>Serratia marcescens</i>	X93	16	>128	32	1	0,25	0,125	0,25
" "	SE3	64	>128	128	4	1	0,5	2
<i>Proteus morganii</i>	PR15	64	64	2	1	0,06	0,125	0,5

Продолжение табл. 1

Микроорганизм	Штамм	Испытуемое соединение ¹						
		Минимальная ингибирующая активность, мкг/мл						
		A	B	C	D	E	F	G
<i>Proteus inconstans</i>	PR33	4	64	2	2	0,125	0,5	1
" <i>rettgeri</i>	PR7	4	4	4	4	0,125	0,03	0,03
" "	C24	1	8	0,5	8	0,125	0,25	2
<i>Citrobacter freundii</i>	CF17	>128	>128	>128	32	32	16	64
<i>Bordetella broncho-septica</i>	16	>128	8	16	32	32	128	64

Сноски к таблице 1.

1. Испытуемое соединение:

А. 7В-(2-тиенилацетамидо)-7-альфа-метокси-3-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)-1Н-тетразол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота;

В. 7В-(2-тиенилацетамидо)-3-[1-(1-метил-1Н-тетразол-5-илметил)-1Н-тетразол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота;

С. 7В-(D-орто-формилминдалоамидо)-3-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)-1Н-тетразол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота;

Д. 7В-[D-альфа-(4-этилпиперазил-2,3-дион-1-илкарбониламино)-альфа-(4-оксифенил)ацетамидо]-3-[1Н-тетразол-5-илметил-1Н-тетразол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота;

Е. син-7В- альфа-метоксимино-альфа-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-ацетамидо-3-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)-1Н-тетразол-5-ил-тилметил]-3-цефем-4-карбоновая кислота;

Ф. син-7В-[альфа-метоксимино-альфа-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-ацетамидо]-3-[1-(1-метил-1Н-тетразол-5-илметил)-1Н-тетразол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота.

Г. син-7В-[альфа-метоксимино-альфа-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-ацетамидо]-3-[2-(1Н-тетразол-5-илметил)-2Н-тетразол-5-ил-тиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота.

2. Н.штамм, чувствительный к гриппу.

3. Н. штамм, устойчивый к гриппу.

Данные, представленные в таблице, получены с помощью метода испытаний Мюллера-Хинтона с использованием раствора агара, содержащего 2% Suppemat C (Difco). Серийные дву-

кратные разбавления использованы в опытах с максимальными концентрациями, равными 128 мкг/мл.

Соединение Е (табл. 1), являющееся предпочитаемым соединением в соответствии с изобретением, введено мышам, зараженным различными патогенами с целью определения эффективной дозы соединения (ЕД₅₀). В указанной табл. 2 значения ЕД₅₀ определены для указанных инфекций.

Т а б л и ц а 2

Активность соединения Е для мышей в живом организме

ЕД (мг/кг х 2)*	
<i>Escherichia coli</i> (E.C.14°)	0,16
<i>Proteus vulgaris</i> (PV2S)	0,12
<i>Serratia marcescens</i> (SE3)	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (30SS)	7,6
<i>Streptococcus pyogenes</i> (C203)	0,21

* подкожные дозы спустя 1 ч и 5 ч после инфекции.

Соединение Е оказалось также эффективным при лечении устойчивого к ампициллину менингита вида *Neisseria meningitidis* у детенышей крыс. Соединение, как оказалось, присутствует в эффективных количествах в спинномозговой жидкости крыс, которым вводят это соединение подкожно в количестве 20 мг/кг живого веса. Предлагаемые соединения оказываются

эффективными при лечении инфекционных заболеваний у людей и животных в тех случаях, когда они вводятся парентерально при эффективной дозе в диапазоне примерно от 50 мг/кг живого веса до примерно 500 мг/кг живого веса. Соединения также могут быть введены внутримышечно или внутривенно в пригодных приготовлениях. Для внутримышечного введения можно получить стерильные растворы солевой формы соединения, в фармацевтическом растворителе, таком как вода, предназначенная для инъекций, физиологический соляной раствор либо в виде суспензии в соответствующем фармацевтически пригодном масляном основании, таком как сложный эфир длинноцепной кислоты жирного ряда, такой как этилолеат. При внутривенном вводе фармацевтически пригодная солевая форма соединения готовится в физиологической жидкости, такой как раствор Рингера, 5%-ная декстроза или другая пригодная физиологическая жидкость. В общем случае при антибиотической терапии количество вводимого антибиотика зависит от тяжести заболевания, восприимчивости отдельного пациента, типа микроорганизма или микроорганизмов, вызвавших заболевание. Обычно эти соединения вводятся от 2 до 4 раз в день до тех пор, пока инфекция не будет уничтожена.

Приводимые ниже примеры иллюстрируют изобретение. В этих примерах сокращение НРС означает жидкостную хроматографию с высокой разрешающей способностью, и, если нет другого указания, то используется силикагелевая колонка типа Waters ad Associates Model 500.

Спектр ядерно-магнитного резонанса определен с помощью спектрометра типа Varian Associates Model T-60, спектрометр типа Jeol Model FX 90 использован для спектра при частоте 90 МГц и спектрометр типа Jeol Model PFT-100 использован при частоте 100 МГц. Триметилсилан использован в качестве стандарта при определении спектра ядерно-магнитного резонанса. Обозначения, использованные при идентификации спектра ядерно-магнитного резонанса, означают S-синглет, q-квартет, m-мультиплет, d-дублет, t-триплет.

В этих примерах для обозначения определенных типов растворителей использованы следующие обозначения: THF-тетрагидрофуран, DMF-диметилформамид, ДМАС-диметилацетамид, МА-триметилсилилацетамид, ВА-бис-триметилсилилацетамид.

Пример 1. 7-амино-3-[[1-(1-метил-1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-илтиометил/-3-цефем-4-карбоновая кислота.

Раствор 1,54 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты и 1 г (5 ммоль)-1-/-1-метил-1H-тетразол-5-илметил/-1H-тетразол-5-тиола в 7 мл ледяной уксусной кислоты нагревают в масляной ванне до 65-70°C. К полученной таким образом горячей реакционной смеси добавляют 3,6 мл эфира трифторида бора. Полученную таким образом реакционную смесь нагревают при 65-70°C в течение 1 ч при перемешивании. Эту реакционную смесь далее охлаждают до комнатной температуры и добавляют 10 мл воды. После добавления воды реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, затем фильтруют и охлаждают в ледяной ванне. Величину водородного показателя холодной смеси доводят до 4,5 ед. pH с помощью концентрированной гидроокиси аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают повторно водой, затем ацетоном и в заключение диэтиловым простым эфиром. Полученный твердый продукт белого цвета сушат в вакууме в течение 1 ч при 40°C. Получают 1,5 г (80% от теоретического) соединения, указанного в заголовке.

Элементный анализ, рассчитанный для $C_{12}H_{14}N_6O_3S_2$.

Вычислено, %: C-35,12; H-3,44; N-34,13; S-15,62.

Найдено, %: C-35,62; H-3,53; N-31,63; S-14,52.

ИК спектр (KBr) карбонильное поглощение при 1800 см⁻¹.

Пример 2. 7-амино-3-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-илтиометил/-3-цефем-4-карбоновая кислота.

В соответствии с этим примером суспензию, состоящую из 5,3 г (29 ммоль) 1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-тиола и 6,8 г (25 ммоль) 7-аминоцефалоспоровой кислоты, суспендируют в 38 мл ледяной уксусной кислоты и полученную суспензию нагревают от 62 до 65°C

в масляной ванне. К горячей суспензии добавляют 16,6 мл эфирата трифторида бора (дистиллированного); причем достигается практически полное растворение. Полученную таким образом смесь нагревают в течение 1 ч при температуре примерно от 60 до примерно 65°C при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляют 45 мл воды. Разбавленную реакционную смесь охлаждают до 0°C и величину водородного показателя доводят до 4 с помощью концентрированной гидро- окиси аммония. Полученный продукт осаждают, промывают водой, ацетоном, простым диэтиловым эфиром и затем сушат в вакуумной печи 2 ч при 50°C. Получают 8 г продукта (88% от теоретического) в виде порошка светло-бежевого цвета.

Спектр ядерно-магнитного резонанса (T-60, бикарбонат натрия/D₂O) р.рм: 4,3 (м, 2H, C-3' метилен) и 5,9 (S, 2H, метиленовые, имеющие мостиковую связь, тетразольного кольца), дельта.

П р и м е р 3. 7В-[альфа-метокси-имино-альфа-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-ацетамидо]-3-[2-(1H-тетразол-5-илметил)-2H-тетразол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоновая кислота.

К раствору, состоящему из 202 мг (1,2 ммоль) 2-/1H-тетразол-5-илметил-2H-тетразол-5-тиола в 6 мл буферного раствора, имеющего величину водородного показателя, равную 7 (полученную с помощью 176 мг, 2,1 ммоль, бикарбоната натрия), добавляют 460 мг (1 ммоль) 7В-/альфа-метокси-имино-альфа-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)ацетамидо/цефалоспоровой кислоты и полученный таким образом раствор нагревают в масляной ванне в течение 22 ч при 55-60°C. Спустя этот период времени с помощью хроматографирования реакционной смеси в тонких слоях установлено, что реакция завершена на 50%. Дополнительно 100 мг тиола и эквивалентное количество бикарбоната натрия добавляют к реакционной смеси. Полученную таким образом реакционную смесь нагревают в течение примерно 12 ч при 55-60°C, охлаждают до комнатной температуры и промывают 2 раза порциями по 50 мл этилацетата. Водную фазу отфильтровывают и фильтрат охлаждают в ледяной ванне до

температуры примерно 0°C. Величину pH при интенсивном перемешивании и продукт осаждают в виде осадка желто-оранжевого цвета. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат при комнатной температуре в вакууме. В результате получают 153 мг смеси сини анти-форм продукта. Эти изомеры разделяют с помощью силикагеля с обратной фазой, используя для этого смесь, состоящую из 15% ацетонитрила, 2% уксусной кислоты и 83% воды (об.%).

ЯМР син-изомера: (360 МГц, DMSO-d₆): δ 3,65 (м, 2H, C-2, метилен), 3,85 (S, 3H, оксим метил), 4,27 (м, 2H, C-3-метилен), 5,13 (d, 1H, C-6H), 5,82 (g, 1H, C-7H), 6,42 (S, 2H, метиленовые, с мостиковыми связями, тетразольного кольца), 6,78 (S, 1H, теазол, H), 7,29 (широкий S, 2H, тиазоламино), и 9,61 (d, 1H, 7-амид H) ppm.

ЯМР анти-изомера: (360 МГц, DMSO-d₆): 3,60 (σ, 2H, C-2 метилен), 3,95 (S, 3H, оксим метил), 4,27 (м, 2H, C-3, метилен), 4,97 (d, 1H, C-6 H), 5,76 (g, 1H, C-7 H), 6,33 (S 2H, метиленовые, с мостиковыми связями, тетразольного кольца), 7,14 (широкий S, 2H, тиазол-амино H), 7,46 (S, 1H, тиазол H), и 9,43 (a 2H, 7-амид H) ppm.

П р и м е р 4. 7-(2-тиенилацетамидо)-3-/1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-илтиометил-/3-цефем-4-карбоновая кислота.

Раствор 808 мг (2 ммоль) 7-/2-тиенилацетамидо-/3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилата натрия (цефалотина натрия); 368 мг (2 ммоль) 1-/1H-тетразол-5-илметил-/1H-тетразол-5-тиола и 168 мг (2 ммоль) бикарбоната натрия и 16 мл воды нагревают в масляной ванне в течение 7 ч при 55-60°C. Эту реакционную смесь концентрируют под вакуумом до объема примерно равного 8 мл и вводят в силикагель с обратной фазой препаративного жидкостного хроматографа с высокой разрешающей способностью. Разделение достигают в начале с использованием смеси, состоящей из 15 об.% ацетонитрила, 2 об.% уксусной кислоты и 83 об.% воды. Собирают множество фракций объемом 20 мл и после примерно 90 фракций их собирают и в качестве элюента используют смесь, состоящую из 20% ацето-

нитрила и 80% воды. Фракции 133-153, содержащие продукт, соединяют и выпаривают. Получают 350 мг кристаллического продукта, представляющего собой паранитробензиловый сложный эфир. Фракции 181-193 содержат исходный материал - цефалотин натрия. Следующие данные получают для кристаллического продукта.

ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): 3,63 (м, 2H, C-2 метилен) 3,73 (с, 2H, тиофенацетил метилен), 4,32 (м, 2H, C-3 метилен), 5,04 (d 1H, C-6), 5,63 (g, 1H, C7H), 7,97 (с, 2H, тетразол-метилен), 6,8-7,4 (м, 3H, тиофен H), и 9,08 (d, 1H, 7 амид H) ppm.

ИК спектр (KBr) β-лактам карбонильное поглощение при 17,75 см⁻¹.

Масс-спектр: М.в. = 521.

Пример 5. 7-(2-тиенилацетамидо)-7-метокси-3/1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-илтиометил/-3-цефем-4-карбоновая кислота.

Раствор 3,1 г (6,3 ммоль) паранитробензил 7-(2-тиенил-ацетамидо)-7-метокси-3-бромметил-3-цефем-4-карбоксилата и 1,38 г (7,5 ммоль) 1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-тиола в 20 мл диметилформамида перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 16 ч. Реакционную смесь выливают в 150 мл смеси, состоящей из равных объемов однонормальной хлористоводородной кислоты и этилацетата. Органический слой отделяют, промывают два раза однонормальной хлористоводородной кислотой, один раз рассолом, далее сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и выпаривают до получения сухого продукта, в результате чего получают 3 г нечистого продукта в виде пенообразного материала светло-коричневого цвета. Этот продукт хроматографируют с использованием 75 г силикагеля и одного литра метиленхлорида, а затем обрабатывают 2 л метилен хлорида, содержащего 2% метилового спирта, с целью элюирования. Хроматографическая колонка находится под давлением азота во время операции элюирования. Фракции, содержащие продукт, соединяют и выпаривают до получения сухого продукта. Оставшееся масло растворяют в этилацетате и раствор отфильтровывают. Полученный фильтрат далее концентрируют в вакууме до полу-

чения сухого продукта. В результате получают 0,84 г продукта.

Полученный выше продукт деэтерифицируют с помощью электролитического восстановления следующим образом. Раствор, состоящий из 700 мг (1 ммоль) пара-нитробензинового сложного эфира в 300 мл однонормальной серной кислоты в диметилформамиде, помещают в электролитическую ячейку, содержащую катод ртутной ванны и платиновый проводочный анод. Эти электроды разделены с помощью спекшейся стекломассы. Реакцию восстановления проводят при потенциале равном 0,64 В в течение периода времени свыше 3 ч. Восстановленный раствор выводят из ячейки и выливают в 100 мл смеси, состоящей из равных объемов этилацетата и однонормальной хлористоводородной кислоты. Органический слой отделяют и промывают два раза однонормальной хлористоводородной кислотой. Этот продукт далее экстрагируют из органического слоя с помощью 50 мл водного раствора гидроокиси натрия, величина pH равна 7,5, а затем водный экстракт промывают этилацетатом. Водную фазу отслаивают с помощью свежего этилацетата, подкисляют до величины pH равной 2,2 хлористоводородной кислотой. Органический слой отделяют, промывают 2 раза однонормальной хлористоводородной кислотой, рассолом, сушат сульфатом натрия и выпаривают до получения сухого продукта. В результате получают 290 мг продукта в форме свободной кислоты в виде пены желтого цвета.

Этот продукт очищают следующим образом. Продукт в количестве 270 мг растворяют в 0,05 М ацетата аммония путем добавления 2 капель концентрированной гидроокиси аммония к суспензии продукта и полученный таким образом раствор фильтруют и вводят на силикагель с обратной фазой, которым заполнена препаративная колонка жидкостного хроматографа с высокой разрешающей способностью. Колонку первоначально элюируют смесью, состоящей из 12% ацетонитрила, 2% уксусной кислоты и 86% воды, а затем смесью, состоящей из 15% ацетонитрила, 2% уксусной кислоты и 83% воды. Множество фракций объемом

20 мл собирают и фракции 72-89 соединяют и лиофилизируют. В результате получают 75 мг продукта в виде сухого порошка.

ИК спектр: (KBr) ν -лактам карбонил, поглощение при 1775 см^{-1} .

Масс-спектр: $M_{\text{в.}} = 551$.

ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 3,34 (s, 3H, 7-метокси), 3,51 (m, 2H, C-2 метилен), 3,80 (s, 2H, тиофенацетил метилен), 4,29 (m, 2H, C-3' метилен), 5,06 (s, 1H, C-6H), 5,97 (2H, тетразол метилен), 6,9-7,4 (m, 3H, тиофеновое кольцо H), и 9,42 (s, 1H, 7-амид H) ppm.

Пример 6. 7-(0-формилминдальмидо)-3-/1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-тиол/-3-цефем-4-карбоновая кислота.

К раствору, состоящему из 1,01 г (5,5 ммоль) 1-/1H-тетразол-5-илметил/-1H-тетразол-5-тиола в 15 мл буферного раствора, характеризованного величиной pH равной 7 и содержащего 0,88 г бикарбоната натрия, добавляют 2,28 г (5 ммоль) натрий-7-(0-формилминдальмидо)-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилат и полученный раствор нагревают с перемешиванием при температуре от 60 до 65°C в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют до объема 6,5 мл путем выпаривания в вакууме. Полученный концентрат хроматографируют на силикагеле с обратной фазой с помощью жидкостного хроматографирования с высокой разрешающей способностью с использованием в качестве

элюента смеси, состоящей из 12% ацетонитрила, 2% уксусной кислоты и 86% воды. Множество фракций объемом 20 мл собирают и исследуют с помощью анализа спектра ультрафиолетового поглощения на содержание цефема. Фракции 94-107 соединяют и лиофилизируют. В результате получают 120 мл соединения, указанного в заголовке.

ЯМР (90 МГц, DMSO- d_6): сигналы при δ 3,84 (m, C-2 метилен), 4,54 (m, C-3' метилен), 5,26 (d C-6H), K, 32 (s, метин H миндальмидо боковая цепь), 5,94 (g, C-7 H), 6,24 (s тетразол метилен), 7,4-7,8 (m, фенол H), и 9,04 (d, 7-амин H) ppm.

Пример 7. Син 7 β -/альфа-(метоксиимино)-альфа-(2-фурил)ацетамидо/-3-/1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-илтиометил/-3-цефем-4-карбоновая кислота.

К раствору, содержащему натрий 7 β -/альфа-(метоксиимино)-альфа-(2-фурил)ацетамидо/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилат и эквимолярное количество 1-(1H-тетразол-5-илметил)-1H-тетразол-5-тиола, добавляют эквимолярное количество бикарбоната натрия в воде и этот раствор нагревают в течение примерно 24 ч при температуре около 55°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и продукт отделяют из концентрата с помощью силикагеля с обратной фазой при использовании жидкостного хроматографа с высокой разрешающей способностью.

Редактор А. Долиннич Составитель З. Латыпова Техред Л. Коцюбняк Корректор С. Шекмар

Заказ 2287/54 Тираж 410 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4